WEITERE BEITRÄGE

ZUR

KENNTNISS DER NITROPHENOLE.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

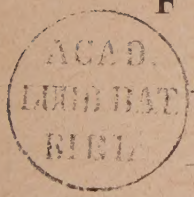
MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

VORGELEGT VON

FRITZ LEVY

AUS

LANDSBERG A/WARTHE.



WÜRZBURG.

V. N. Seubert's Buchdruckerei.

1902.

I. Einleitung.

Verwandte Körper, Litteratur.

Von den Nitrokörpern der aromatischen Reihe ist am besten das Nitrobenzol studiert, welches als Mirbanöl weitgehendste Verwendung in der Technik gefunden hatte, bis die Erkenntnis seiner Giftigkeit derselben Einschränkung gebot. Beim Nitrobenzol wie bei dem von Strassmann und Strecker[1]) untersuchten Dinitrobenzol tritt neben der Wirkung auf das Centralnervensystem besonders die physikalische und morphologische Veränderung des Blutes in den Vordergrund: dasselbe ist braun gefärbt und unfähig, O aufzunehmen. Der im Nitrobenzolblut im Roten des Spektrums beobachtete Absorptionsstreifen zwischen den Fraunhofer'schen Linien C und D wird von den einen als Streifen des sauren Hämatins, von Filehne[2]) als eigener Nitrobenzolstreifen angesprochen. In der neuesten Zeit sind mehrfach Fälle von Nitrobenzolvergiftung in Fabrikbetrieben beobachtet. Auch hier stehen Veränderungen des Blutes an erster Stelle: nach Ehrlich Schistocytenbildung und hämoglobinämische Degenerationen, von Ehrlich und Lindenthal bei Nitrobenzol-, von Silbermann bei Binitrobenzolvergiftung beschrieben[3]); Methämoglobinbildung endlich wurde besonders von Brat[4]) bei Vergiftung mit Benzolderivaten gefunden. Diese morphologischen und chemischen Blutveränderungen bestätigt an der Hand von 6 klinisch beobachteten Fällen L. Mohr. [l. c.]

Eine ähnliche deletäre Wirkung auf das Blut notiert Kunkel auch von der Binitrobenzoësäure. Von den Nitrotoluolen, endlich ist die Ortho-Verbindung als mässig giftig für Hunde bekannt.

[1]) Zitiert nach Kunkel, Handbuch der Toxikologie, 1901.
[2]) Filehne. Archiv für exper. Path. und Pharm. 9.
[3]) Zitiert nach L. Mohr, Deutsche med. Wochenschr. 1902, No. 5.
[4]) Brat. Deutsche med. Wochenschrift 1901. No. 19 und 20.

Aus der Reihe der nitrierten Phenole und ihrer Homologen ist ausführlicher von Weyl[5]) im Rahmen einer umfangreichen Arbeit über die Theerfarbstoffe des Dinitrokresol untersucht.

Von den Nitrophenolen selbst ist nur das Trinitrophenol, Pikrinsäure, seit lange gut bekannt. Rymsza[6]) stellt die ältere Litteratur über die Pikrinsäure zusammen; dieselbe wird bei den älteren Autoren als Anthelminticum und Mittel gegen Intermitteus erwähnt und fand als solches vielfach praktische Anwendung, bis einige Vergiftungsfälle die Pikrinsäure neuerlich zum Gegenstande genauerer toxikologischer Untersuchungen werden liessen, welche sie als mittelstarkes Nerven- und Blutgift kennzeichneten; Rymsza fand Methämoglobinämie und Zerstörung resp. Auslaugung roter Blutkörperchen zu Schatten. — Dagegen ist von den Mono- und Dinitrophenolen in der Litteratur fast nichts erwähnt. Bei Kunkel[7]) finde ich folgende Angabe:

„Nitrophenole: Krystallinische Verbindungen. Ueber das Orthonitrophenol macht Baumann und Herter die Angabe, dass sie einem Hunde innerlich 2 gr gegeben haben und erwähnen dabei nichts von Giftwirkung. Das Nitrophenol war nach Behandeln des Harns mit HCl im Destillat nachweisbar. — Nach einer anderen Angabe sollen sie Herzgifte sein, die schon in Dezigrammen töten."

L. Lewin[8]) bemerkt:
„Bei Hunden wirkt Paranitrophenol zu 0,01 gr pro Kilo (intravenös), Meta- zu 0,1 gr pro Kilo und Ortho- in der gleichen Menge tötlich durch Herzlähmung. Die Ortho- und Metaverbindung reizen den Vagus, die

[5]) Th. Weyl. Die Theerfarben mit besond. Rücksicht auf Schädlichkeit etc. Berlin 1889.

[6]) Rymsza. Ein Beitrag zur Toxikologie der Pikrinsäure. J.-D. Dorpat 1889.

[7]) Kunkel l. c.

[8]) L. Lewin. Lehrbuch der Toxikologie 1897.

Paraverbindung schwächt ihn. Die so getöteten Tiere faulen schnell und schwellen dabei an."

Im hygienischen Institut in Würzburg wird seit über einem Jahr über die verschiedenen Nitroderivate der Phenole gearbeitet. Während Herr Professor Lehmann sich selbst mit dem Studium der Dinitrophenole beschäftigte, hat er mit Dr. Keibel zusammen das Studium der Mononitrophenole begonnen. Ueber die letzteren Arbeiten hat Keibel[9]) vorläufig in seiner Dissertation berichtet, dabei aber selbst angegeben, dass eine Reihe von Punkten einer weiteren Bearbeitung bedürften. Durch Herrn Prof. Lehmann angeregt, habe ich die Studien Keibels fortgesetzt und gewann dadurch neue Resultate, dass ich auf Rat von Herrn Prof. Lehmann besonders die Wirkung auf Frösche studierte; auch Keibels Resultate an Säugetieren bin ich imstande, in einigen Punkten zu ergänzen.

2. Chemische und physikalische Bemerkungen.

Ueber die physikalischen Eigenschaften der Mononitrophenole sagt Beilstein:[10])

„Paranitrophenol, farblose Nadeln oder monokline Säulen, dimorph. Schmelzpunkt 114°. Siedet fast unzersetzt, mit Wasserdämpfen nicht flüchtig. (Unterschied vom Orthonitrophenol.) In Wasser nicht unbeträchtlich löslich, sehr leicht in Alkohol."

„Orthonitrophenol, schwefelgelbe Nadeln oder Prismen. Schmelzpunkt 44,27°. Siedepunkt 214°. Aromatisch riechend. In kaltem Wasser wenig löslich, sehr leicht in warmem Alkohol und Äther."

Die mir zur Verfügung gestellten Präparate waren nicht chemisch rein, sondern technisch hergestellt. Das

[9]) Keibel. Ein Beitrag zur Kenntnis der nitrierten Phenole. J.-D. Würzburg 1901.

[10]) Beilstein. Organische Chemie. III. Aufl. 1896.

Paranitrophenol, äusserlich vom chemisch reinen erheblich verschieden, ist ein sandartiges undeutlich krystallinisches Pulver von hellbraunroter Farbe und aromatischem, bittermandelähnlichen Geruch. Die Löslichkeit in Wasser ist zwar erheblich grösser wie die des Orthonitrophenols, jedoch noch eine recht mässige und beträgt bei Zimmertemperatur ohne Alkalizusatz 1 : 200; bei Zusatz nur weniger Tropfen NaOH, so dass die Reaktion der Lösung annähernd neutral bleibt, 1 : 125. (Diese Lösung wurde zu den meisten Injektionen am Frosch benutzt). Durch weiteren Zusatz von NaOH, so dass die Reaktion alkalisch wird, kann die Löslichkeit bis auf 1 : 100 gesteigert werden. Die Farbe der Lösung ohne Alkalizusatz ist hellzeisiggrün; durch Zusatz von NaOH wird diese Farbe intensiver und gesättigter, durch Ansäuern mit HCl tritt völlige Entfärbung ein.

Das mir zur Verfügung gestellte technische Orthonitrophenol besteht aus zitronengelben Krystallen von scharfem, aromatischen Geruch. Ihre Löslichkeit in Wasser mit und ohne Alkalizugabe ist noch erheblich geringer wie die der Paraverbindung: bei schwacher Alkalisierung mit NaOH oder Sodalösung 1 : 400, bei stärkerer Alkalisierung 1 : 300. Infolge dieser geringen Wasserlöslichkeit musste ich, um grössere Dosen subkutan einzuführen, die Form der Emulsion in Olivenöl wählen. Die Farbe der Lösung ohne Alkalizusatz ist zitronengelb; dieselbe wird ebenfalls durch HCl annähernd vollständig entfärbt; bei Zusatz von Alkali wird sie intensiver gelb, um bei deutlich alkalischer Reaktion in orange bis gelbrot überzugehen.

Schüttelt man eine durch Ansäuern mit HCl entfärbte Ortho- oder Paranitrophenollösung mit Äther, so färbt sich dieser schwach gelb oder gelblichgrün. Lässt man den Äther verdunsten und nimmt den Rückstand mit etwas Wasser auf, so wird dasselbe durch einen Tropfen NaOH intensiv gelb gefärbt. Diese Reaktion ist dank der ausserordentlichen Färbekraft der Nitrophenole

äusserst empfindlich; es gelang stets mit Leichtigkeit, auf diese Weise Nitrophenol im Harn, Speichel und Darminhalt der Versuchstiere nachzuweisen.

3. Einige Versuchsprotokolle.

Um ein anschaulicheres Bild von dem Verlauf der Vergiftungen zu geben, führe ich nunmehr einige Versuchsprotokolle ausführlich an. Im Übrigen beschränke ich mich, um nicht zu ermüden, auf eine tabellarische Übersicht über sämmtliche Versuche.

a. Paranitrophenolversuche.

Versuch XIV.

Frosch, 50 gr schwer. Injicirt. 3 mgr reines Paranitrophenol in neutraler wässeriger Lösung = 60 mgr pro 1 kg Tiergewicht. Injektionsort: Rückenlymphsack.

Nach 3 Min.: Resp. 20, [11]) angestrengt, vertieft.

Nach 5 Min.: Resp. 28. Dyspnoe stärker; das Maul wird beim Atmen weit geöffnet.

Nach 7 Min.: Dyspnoe und Schnappen nach Luft stärker. Motorische Kraft geschwächt.

Nach 11 Min.: Auf den Rücken gelegt, dreht sich das Tier nur schwerfällig um; auf Kneifen reagiert es mit schwachen Hüpfversuchen.

Nach 13 Min.: Resp. lässt nach, längere Atempausen. Das Tier erträgt die Rückenlage, reagiert auf Reize nur mit mattem Anziehen der Beine.

Nach 16 Min.: Nur ab und zu noch eine Atmung. Keine Muskelreaktion auf Reize mehr. Cornealreflexe träge. Herz pulsiert kräftig.

Nach 18 Min.: Cornealreflexe erloschen. Keine Respiration.

[11]) Zahlen über Respirations- wie auch Herzfrequenz gelten stets pro $^1/_2$ Minute.

Section.

Mundhöhlenboden und beide Flanken stark vorgewölbt. Lungen ad maximum luftgefüllt.

Beim Öffnen des Abdomens schöne fibrilläre Zuckungen an den Bauchmuskeln.

Herz still in Diastole; auf leichten Reiz erfolgen weiter andauernde Pulsationen.

Nervensystem: Mechanische Reizung der Ischiadici am Oberschenkel: 7 Min. nach Erlöschung der Resp. schwache Zuckung. 12 Min. n. E. d. Resp. ganz schwache Zuckung. 25 Min. n. E. d. Resp. keine Zuckung.

Rückenmark: Durchschneidung: 12 Min. post mortem schwache Zuckung in den Beinen.

Zerstörung des craniellen Teiles: 15 Min. p. m. schwache Zuckung in den Vorderpfoten.

Zerstörung des caudalen Endes: 25 Min. p. m. keine Zuckung mehr.

Versuch VIII.

Frosch, 70 gr schwer. Dem Tier wird nach Freilegung des linken N. ischiadicus am Oberschenkel das Bein unter dem Nerven durch doppelte Ligatur abgebunden. Injiciert werden annähernd 5 mgr Paranitrophenol in wässeriger Lösung = circa 70 mgr pro 1 kg Tiergewicht in den Rückenlymphsack.

Nach 3 Min.: Resp. stark vertieft, wenig beschleunigt.

N. 7 Min.: Frosch erträgt die Rückenlage. Die Resp. setzt in längeren Pausen aus.

N. 9 Min: Tier ganz schlaff. Resp. erloschen. Auf kräftigen Druck mit der Pincette erfolgen einige Zuckungen.

N. 10 Min.: Cornealreflexe erloschen. Keinerlei Reaktion auf Reize. Herz pulsiert kräftig.

Eröffnung des Abdomens: Lungen stark luftgefüllt. Herz pulsiert kräftig und regelmässig (24 pro $^1/_2$ Min.).

35 Min. nach dem Tode (Erlöschen der Lidreflexe) ruft die Durchschneidung des Rückenmarks und Zerstörung mittels Sonde nirgends eine Spur von Zuckung hervor.

Nerv-Muskelsystem. Zur Prüfung der Erregbarkeit wird der Induktionsstrom eines Schlittenapparates benutzt; die Reizung geschieht durch Ansetzen von Nadelelektroden. Untersucht werden vornehmlich beiderseits die N. ischiadici am Oberschenkel und die Musculi gastrocnemii. Die Zahlen bedeuten im Folgenden stets den Rollenabstand in Centimetern bei der schwächsten eben noch sichtbaren Öffnungszuckung. (Vergl. auch Versuch XXVI.)

Nerven-Reizung				Muskelreizung	
Zeit post mort. [12])	links	rechts	Bemerkungen	links	rechts
1. Ischiadicus am Oberschenkel				Gastrocnem	
15 Min.	37	37	Bei 37 cm = dem grössten Rollenabstand zeigen beide Nerven etwa gleich gute OZ. — Letzte SZ beiderseits bei 20	23	24
45 „	37	33	rechts schnelle Ermüdung .	18	17
55 „	37	17	links bis 22 SZ . . .	16	17
1 St. 10 M.	33,5	12	. . . . .	14	16
1 „ 30 „	33	9	. . . . .	13	16
1 „ 40 „	33	9	. . . . .	12	14
1 „ 55 „	34	14	Nerv etwas tiefer freigelegt und gereizt	11	12
2 „ 10 „	34	10,5	. . . . .	11	11,5
2. Ischiadicus im Becken					
1 St.	16	5	links: bei 5 R.-A. sehr kräftige OZ und SZ		
1 St. 25 M.	12	3	links: bis 6 SZ erhalten . .		
1 „ 45 „	10,5	2,5	. . . . .		
2 St.	9,5	—	links: bis 4 SZ erhalten . .		
3. N. peroneus (Wade) frisch präpariert				M. soleus	
4 St.	11	0	rechts: bei 0 R.-A. grade noch eine minimale Zuckung . links: bei 0 R.-A. noch SZ erhalten	13	13

[12]) Mors = Erlöschen der Respiration und Reflexerregbarkeit.

Versuch XVIII.

Kaninchen. 1470 gr schwer. Demselben wird vor Beginn des Versuchs der Nerv. ischiadicus am rechten Oberschenkel durchschnitten, die Wunde wird durch Naht geschlossen. — Das Tier schleift das rechte Hinterbein nach. Wirksame Menge: 880 mgr Paranitrophenol = ca. 600 mgr pro 1 kgr Körpergewicht, werden mittels Magensonde einverleibt.

Nach 2 Min.: Atmung vertieft und angestrengt. Frequenz 45.

N. 4 Min.: Resp. angestrengter und frequenter (60). Das Tier nimmt die Bauchlage ein.

N. 7 Min.: Resp. 60. Starke Dyspnoe. Das Tier erträgt sowohl Rücken- als Seitenlage.

N. 12 Min.: Tier vollkommen schlaff. Resp. 48, stark vertieft. Herzaktion kräftig (38 Pulse in $^1/_2$ Minute).

N. 17 Min.: Unter leisem Schrei erfolgt plötzlicher Tetanus; dann fibrilläre Zuckungen in Bart- und Schwanzmuskulatur. Aufhören der Respiration. Das Herz pulsiert etwa $^1/_2$ Minute danach noch langsam weiter.

Section.

Pleurahöhle und Pericard enthalten ganz geringe Menge gelblicher Flüssigkeit.

Lunge: von normalem Luftgehalt. Kein Ödem.

Trachea. zeigt besonders im unteren Drittel exquisite Hyperämie. Diese setzt sich nach unten auf die Hauptbronchen eine Strecke fort; nach oben ist die Schleimhaut des Ringknorpels ebenfalls hyperämisch, im Übrigen der Kehlkopf blass.

Leber: Coccidiosis geringen Grades.

Magen: Stellenweise (Cardia) Schleimhautdefekte. Blut: spektrosk. Untersuchung: Oxyhämoglobin. Urin: trüb, gelb.

Verhalten der Muskulatur. 3 Min. nach dem Tode beginnende leichte Steifigkeit in den Kniegelenken.

N. 4 Min.: in Nacken und Schultermuskulatur.

N. 5 Min.: Während die hinteren Oberschenkel beiderseits im gleichem Masse und zwar ziemlich erheblich zum Becken fixirt sind, ist in den Fussgelenken links und rechts bereits ein deutlicher Unterschied bemerklich.

N. 8 Min.: Muskeln überall ziemlich steif; nur in den vorderen Fussgelenken ist noch eine leidliche Volarflexion ausführbar, und das rechte hintere Fussgelenk ist normal beweglich.

N. 10 Min.: Die Bewegungsexkursionen in den beiden hinteren Fussgelenken betragen:
rechts: ohne Zwang fast 180°,
links: etwa 30—40°.

Musk. gastrocnemius: rechts: schlaff.
links: hartkontrahiert u. starr.

N. 2 Stunden: Hinteres Fussgelenk:
rechts: Plantarflexion völlig ungehindert. Dorsalflexion bis 45° frei, weiter mit leichtem Zwang möglich.
links fast vollkommen steif.

b. Orthonitrophenolversuche.

Versuch XXVI.

Frosch: 75 gr schwer. Nach Freilegung des linken N. ischiadicus am Oberschenkel wird das Bein unter dem Nerven durch doppelte Ligatur abgebunden. Injiciert: werden 50 mgr Orthonitrophenol in Emulsion mit Olivenöl in den Rückenlymphsack. Wirksame Menge: ca. 40 mgr = 533 mgr pro kg Tier.

N. 5 Min.: Resp. 32, vertieft.

N. 10 Min.: Resp. 25, angestrengt. Starke protrusio bulborum.

Nach 15 Min.: Resp. 30, bleibt sichtlich angestrengt, mit starker Hilfsaktion der Muskeln des Mundhöhlenbodens und des Abdomens.

N. 17 Min.: Vorübergehende leichte kloni im rechten Unterschenkel.

N. 20 Min.: Resp. 33, nach 25 Min.: Resp. 24, vertieft und angestrengt.

N. 30 Min.: Resp. 28. In Rückenlage gebracht, dreht sich der Frosch nur schwerfällig um.

N. 40 Min.: Steigerung der Reflexe; bei Berührnng treten leichte allgemeine Zuckungen auf. Resp. 18, die Flanken sind sehr stark vorgetrieben; die Exspirationen erfolgen durch krampfhafte Contraktion der Bauchmuskeln mit laut hörbarem Stridor.

Erregbarkeit der Muskeln (gastrocnemii) durch den Induktionsstrom: links bis 27, rechts bis 32 cm Rollenabstand. *)

N. $1^1/_2$ St.: Reflexsteigerung stärker. Es treten allgemeine Krämpfe, überwiegend tonischen Charakters, auf bei elektrischer Reizung: des linken Ischiadicus bis 24, des rechten Musc. gastrocn. bis 12 cm R.-A. Reizt man mit etwas stärkerem Strom (R.-A. 9) durch Aufsetzen der Elektroden auf Muskeln oder unversehrte Haut des rechten Beines, so erfolgen heftige, allgemeine meist tetanische Krampfanfälle; dieselbe Reizung am linken Bein ruft nur eine kräftige lokale Muskelzuckung ohne allgemeine Wirkung hervor.

Lokale Muskelerregbarkeit (gastrocnemii): links 27, rechts 29 cm R.-A.

Nach $1^3/_4$ St.: Status idem. Allgemeine motorische Schwäche noch nicht so gross, dass die Rückenlage ertragen würde.

N. 2 St.: Auch der rechte Nerven ischiadicus wird freigelegt: die bei seiner Reizung auftretenden Krämpfe sind analog denen vom linken Ischiadicus: heftige, allgemeine, tetanische

*) cf. Versuch VIII.

Zuckungen, von lautem Schrei des Tieres begleitet. Sie treten auf bei Reizung der Nerven: links bis 33, rechts bis 35 cm R.-A. der Muskeln oder Haut (mit Ausnahme des linken Beines unterhalb der Ligatur): bis 13,5 cm.

Lokale Muskelerregbarkeit (gastrocnemii): links 25, rechts 27 cm R.-A.

N. $3^1/_4$ St.: Status im Allgemeinen unverändert. Resp. 24, angestrengt. Flanken kolossal vorgetrieben. Während die motorische Kraft abgenommen hat (Umdrehen aus der Rückenlage glingt nicht mehr), scheint die Reflexerregbarkeit eher noch weiter gesteigert: ab und zu spontan, sonst bei leisester Berührung (ausser unterhalb der Ligatur am linken Bein) treten die heftigen Krämpfe meist von einem Schrei begleitet, auf; bei elektrischer Reizung der Nerven: links und rechts bis 35, der Haut und Muskeln bis 13 cm R.-A. Es entsprechen einander in der Wirkung Nervenreiz 35 und Hautmuskelreiz 10 oder bei stärkerer Wirkung (Zuckungen sehr intensiv, stets von lautem quäkenden Schrei mit geöffnetem Mund begleitet): Nervenreiz 24 und Hautreiz 0 cm. — Anlegen der Elektroden auf die freigelegte Wirbelsäule hat keinen stärkeren Reizeffekt als die übrigen Hautmuskelreize.

N. 3 St. 50 Min.: Die Reflexsteigerung beginnt nachzulassen. Die Krämpfe treten nur bei stärkerer mechanischer Reizung auf; bei elektrischer Reizung von Haut und Muskeln nur noch bis zu 10 cm R.-A., während die Reaktion bei Nervenreizung noch nicht herabgesetzt ist. — Die Resp. setzt aus, Flanken in starker Inspirationsstellung.

Nach 4 St.: Das Tier wird merklich matter; lange Atempausen. Cornealreflexe träge. Das Herz pulsiert schwach.

Nach 4 St. 5 Min.: Folgender Unterschied wird bemerklich: Es treten Krämpfe auf bei Reizung von Haut oder Muskeln: bis zu 7—8, der Wirbelsäule direkt: bis zu 10—11 cm R.-A., während hier bei 8 cm R.-A. starke Zuckungen nicht nur bei Öffnung, sondern auch bei Schliessung des Stromes erfolgen.

Nach 4 St. 10 Min.: Die allgemeine Wirkung des direkten Nervenreizes ist noch unverändert (rechts bis 35, links bis 33 cm R.-A.). — Tier ganz schlaff, Motilität völlig gelähmt. Ab und zu noch eine Respiration, andauernde Inspirationsstellung der Lungen. Die mechanische Erregbarkeit nimmt stark ab: Druck und Quetschung der Extremitäten erzeugen nur ganz schwache Zuckungen.

Nach 4 St. 20 Min.: Allgemeinwirkung direkter Nervenreize noch immer unverändert, ja vielleicht noch etwas gesteigert: linker Ischiadicus bis 34, rechter Ischiadicus bis 37 cm und darüber. — Lokale Muskelerregbarkeit (gastrocnemii): links 17, rechts 18 cm R.-A.

N. $4^1/_2$ St.: Krämpfe treten auf bei Reizung an der Wirbelsäule: bis 10, an anderen Hautstellen: bis 5 cm R.-A.

N. $5^1/_2$ St.: Seit einer Stunde äusserlich Status idem: das Tier liegt regungslos und völlig gelähmt da. Keine sichtbare Atmung, Flanken ad maximum vorgetrieben. Cornealreflexe träge. Das blosgelegte Herz pulsiert schwach. Spontan treten keine, bei Lagewechsel etc. nur ganz schwache Zuckungen hie und da auf. Die elektrische Erregbarkeit hat dementsprechend auch überall erheblich abgenom-

men. — Allgemeine Wirkung haben noch die Reizung der Ischiadici: links bis 8,5, rechts bis 10, der Muskeln: nur bis höchstens 1 cm R.-A.; dagegen des Rückenmarkkanals: bis 9 cm.

Lokale Muskelerregbarkeit des frisch freigelegten M. soleus: links 24, rechts 22.

Lokale Nervenerregbarkeit (Ischiad.): links 17, rechts 18.

N. $5^3/_4$ St.: Mechanische, sowohl Reflex- wie direkte Erregbarkeit von Nerven und Muskeln erloschen. Ganz schwache allgemeine Zuckungen noch bei Reizung: der Nerven oder des Rückenmarkes bis 10,5 cm R.-A.

N. $6^1/_2$ St.: Alles Leben scheint endlich erloschen: keine Spur von Zuckungen oder Bewegungen beim Umlagern, keine Lidreflexe, keine Respiration, kein Herzpuls. Elektrische Reizung:

1. Ischiadici: Nachdem bei 0 R.-A. beim ersten Schlage noch eine schwache Zuckung am Rumpf auftrat, erzeugt weitere Reizung nur die lokale Wirkung im Bein und zwar: links bis 14, rechts bis 13,5.

2. Ansetzen der Elektroden an die Wirbelsäule: schwache Zuckung in verschiedenen Gebieten bis 7 cm R.-A.

3. Muskeln: Nur lokal erregbar. Gastrocnemii: links bis 14, rechts bis 14 cm R.-A.

Section.

N. $6^3/_4$ St.: Herz steht in Diastole still, durch Reizung leicht erregbar. Lungen ad maximum ausgedehnt. Die Eingeweide werden entfernt und der Wirbelkanal eröffnet.

N. 7 St.: Die Elektroden werden direkt dem Rückenmark aufgelegt: bei stärkstem Strom nur eine minimale Öffnungszuckung i. d. Beckenmuskulatur. keine in den Extremitäten. Dementsprechend erfolgt bei Durchschneidung der Medulla u. Zerstörung mit der Sonde keine deutliche Zuckung.

Elektrische Erregbarkeit der peripheren Nerven dagegen erhalten:

7 St. 10 Min.: Ischiadici im Becken: links bis 24, rechts b. 37.
Ischiadici am Oberschenkel: l. b. 13,5, r. b. 14,5.

7 St. 20 Min. frisch präpariert: Ischiadici dicht über dem Knie: l. b. 22, r. b. 32.
Armnerv: „ 37, „ 32,
Peroneus unterhalb des Knies: „ 28,5, „ 27.
Muskelerregbarkeit (M. soleus): links 19,5, rechts 22.

Muskelstarre:
4 Stunden post mortem: keine Starre,
15 „ „ „ Starre begonnen.
Links ist die Bewegungsmöglichkeit im Knie- u. Fussgelenk ein wenig grösser als rechts.
21 St. post mortem: Status idem.
24 „ „ „ Kein merklicher Unterschied zwischen beiden Beinen.

Versuch XXIX.

Kaninchen, bereits zu Versuch XXVIII benutzt. 2370 gr schwer. Injicierte Menge: 5 gr Orthonitrophenol in ca. 30 ccm Olivenöl emulgiert, werden subkutan injiciert. Wirksame Menge: ca. 4 gr = ca. 1700 mgr pro 1 kg Tiergewicht.

Nach 5 Min.: Resp. 42.

N. 15 Min.: Geringe motorische Schwäche unverkennbar, wenn auch auf alle Reize prompte Reaktion erfolgt. Resp. 28, nicht angestrengt.

N. 17 Min.: Pupillen etwas erweitert, 7—8 mm (vorher 6 mm) Durchmesser. Lidspalte nicht erweitert.

N. 20 Min.: Das Tier kauert teilnahmlos in der Ecke und ist nur schwer in Bewegung zu bringen. Herzaktion kräftig, stark beschleunigt. Conjunctivae sclerae gelblich verfärbt.

N. 25 Min.: Schwäche in den Beinen deutlicher. Pupille wieder normal (6 mm).

N. 30 Min.: Reagiert auf Berührung und leichte Reize nicht. Resp. 22, nicht angestrengt. Herzpulse ca. 100 in $^1/_2$ Min.

N. 35 Min.: Grosse Schwäche. Das Tier verharrt in Rücken- und Seitenlage und kommt nur auf energischen Antrieb mühsam auf die Beine.

Leichter Schlag auf die Patellarsehne erzeugt kräftige Contraction des Quadriceps. Scleren intensiv gelb verfärbt.

N. 38 Min.: Tier nimmt die Bauchlage ein, vermag sich nicht mehr auf die hinteren Extremitäten zu stützen; beim Versuch, dies zu thun, treten leichte Kloni auf.

N. 45 Min.: Erträgt Seiten- u. Rückenlage. Pupillen verengt.

N. 50 Min: Resp: 24, vertieft, etwas angestrengt. Alle sichtbaren Schleimhäute (Auge, Mund) gelb.

N. 60 Min: Pupillen mittelweit. Vorübergehender Nystagmus. Blut, aus der Ohrvene entnommen, ist mikroskopisch und spektroskopisch normal.

N. 65 Min.: Ab und zu leichte klonische Zuckungen in den Hinterbeinen. Im Übrigen ist das Tier vollkommen schlaff und reaktionslos. Resp. 40, vertieft und angestrengt. Herz: 100 bis 120 Pulse (in $^1/_2$ Minute).

N. 75 Min.: Resp. 45, stärkere Dyspnoe. Herz: ca. 100 Pulse in $^1/_2$ Min. Pupillen mittelweit, reaktionslos; Lidspalte weit geöffnet. Lidschlag nur bei gröberer Berührung der Hornhaut.

N. 85 Min.: Resp. 40, ganz flach. Neben der sehr intensiven Gelbfärbung der Scleren etc. auch deutlicher Icterus der Haut (Ohren).

N. 87 Min.: Resp. erlischt zugleich mit dem Herzschlag. Starke Protrusio bulbi.

Section.

Herz und Lungen: Normaler Befund. Nieren: hyperämisch. Trachea-Larynx: In der Mitte der Trachea u. an der Basis der Epiglottis lebhafte Gefässinjektion.

Urin: füllt die Blase kolossal an, trüb gelblichrot, von schwach aromatischem Geruch; Nitrophenolreaktion.

Blut: von bräunlicher Farbe. Oxyhämoglobin. Färbepräparat (Eosin-Methylenblau): Normales Verhalten der roten Blutkörperchen. Auffallend viele eosinophile Zellen.

Muskeln: 20 Min. p. m. Starre noch nicht begonnen. $1^1/_4$ St. post mortem gleichmässig beginnende Starre.

I. Versuche mit Para

Nr. d. Versuchs	Reaktion der Giftlösung	Gewicht des Frosches in gr	Wirks. Menge d. Giftes in mgr		Wirkung in vivo	Ausgang
			absol.	pr. 1 kg K.-Gw.		
I.	schw. sauer bis neutral	35	20	570	Motilität und Reflexe rasch gelähmt, Resp. erlischt	† **) in 10 Min
II.	dto.	50	8	160	Resp. vertieft, beschleunigt, dann gelähmt. Nach geringen Krämpfen Lähmung der Motil. und Reflexe	† i. 19 Min
III.	dto.	80	2	25	Resp. stark angestrengt, Motil. und Reflexe geschädigt	Erhol. n 30 Min.
IV.	dto.	41	2	50	Resp. vertieft, angestrengt, plötzlich gelähmt. Fibrill. Zuckung. d. Vorderextremitäten. Rasche Lähmung der Motilität und Reflexe	† i. 17 Min
V.	dto.	80	3	40	Resp. angestrengt, beschleunigt (44).*** Motilität u. Reflexe stark geschädigt	Erhol. n 40 Min.
VI.	dto.	80	5	60	Resp. angestrengt, beschleunigt (30), plötzlich gelähmt. Langsame Lähmung der Motilität und Reflexe	† i. 20 Min
VII.	dto.	65	4	60	Resp. vertieft, beschleunigt (30), plötzlich gelähmt. Rasche Lähmung der Motilität und Reflexe	† i. 15 Min
VIII.	dto.	70	5	70	Resp. stark vertieft, schnell gelähmt. Schnelle Lähmung der Motilität u. Refl. nach ger. Krampferscheinungen.	† i. 10 Min
IX.	dto.	60	3,6	60	Resp. vertieft, beschleunigt; gelähmt. Allmähliche Lähmung der Motilit. und Reflexe.	† i. 19 Min
X.	sauer	30	3	100	Resp. vertieft, beschleunigt (33), plötzlich gelähmt. Schnelle Lähmung der Motilität und Reflexe. Fibrilläre Zuckungen am Schenkel.	† i. 11 Min
XI.	alkalisch	33	3	91	Resp. vertieft, beschleunigt (30), rasch gelähmt. Schnelle Lähmung der Motilität und Reflexe.	† i. 11 Min
XII.	dto.	30	3	100	Resp. angestrengt, beschleunigt (40), allmählich gelähmt. Allmähliche Lähmung der Motilität u. Reflexe.	† i. 17 Min
XIII.	dto.	70	4	57	Resp. angestrengt, beschleunigt (30), langsam gelähmt. Lähmung der Reflexe und der Motilität.	† i. 18 Min
XIV.	neutral (chem. rein)	50	3	60	Resp. vertieft, beschleunigt; gelähmt. Allmähl. Lähmung der motorischen Kraft und Reflexerregbarkeit.	† i. 18 Min

*) Wo nicht besonders bemerkt, geschah die Reizung alsbald (ca. 10—15 Minuten nach Erlöschen der Respiration.

**) Unter † ist Erlöschen der Respiration und Reflexerregbarkeit verstanden.

***) Stets pro eine halbe Minute.

nitrophenol an Fröschen

Sections-Befunde						Totenstarre und Muskel-Reaktion
Lunge	Herz	Blut	Neuro-Muskuläres System *)			
			Muskelreizg.	Nervenreizung	Rückenmrk. zertörung	
mittel-gross	still, nicht erregbar		nicht erregbar			
stark luft-gefüllt	einige spontane Pulsationen		schwache Zuckung		keine Zuckng.	
	ein. schwach. spont. Puls.; weitere auf Reizung	bräunl. verfrbt., mikr. u. spektrk. normal	Zuckung	schwache Zuckung	ganz schw. Zuck-ungen	
kolla-biert	stark gefüllt, regelmäss. Pulsation	Spektrk u. mi-kroskop normal		Ischiadicus: schwache, Plex brachial: keine deutl. Zuckung	keine deutlch. Zuckung	Muskelst. beginnt n. 2 Stunden
Maxim Luft-füllg.	schwache Pul-sation		schwache Zuckung fibrill. Zuckg. a. Schenkel		keine Zuckung	Starre n. 7 St. beg. Reakt. $^1/_2$ St. p. m. sauer
stark Luft-gefüllt	pulsiert kräftig u. regelm.		Elektrische Reizung: and. normale Zuckung	anf. norm. später herabg. Zckg. n. 2 rsp. 3 $^1/_2$ St. keine Zuckgn. mehr	35 M. p. m keine Spur v. Zckg.	Nach 4 St. keine Spur von Starre
Maxim Luft-füllg.	st. jed. n. 1 $^1/_2$ St. n. leicht mech. erregb		b. 1 $^1/_4$ St. p. m. nrm. Zckg. d. allm. etw. hbg	20 Min. p. m. annähernd normale Zckg., dann fortschreit. herabges. n. 5 St. Zck nicht mehr auszulös.	schwach. Zuckung	Nach 5 St. keine Spur von Starre
Maxim Luft-füllg.	still; auf schw Reiz andauernde Pulsat.		Zuckung	Zuckungen (noch nach 1 $^1/_2$ St. durch mechanische Reizung)	Zuckgn. in den Beinen	Reakt.: alkal. nach 4 St. sauer Starre nach 14—20 St.
Maxim Luft-füllg.	still: auf Reizung Pulsat.		gute Zuckungen		schwach. Zuckung	R.: alk n. 3 St. sauer. Starre n. 13—20 St.
	st.; a. Rzg. schwach. Pulsat.		schwache Zuckungen		einig. schw. Zckg. i. Bein u. Schultgrt	
Maxim Luft-füllg.	still; auf Reizung Pulsat.		gute Zuckungen		schwach. Zuck-ungen	
Maxim Luft-füllg.	still: auf leichten Reiz gute Pulsation.		Fibrilläre Zuckung. i. d. Bauch-muskulat.	12 M. p. m.: ganz schw. Zuckung, 25 M. p. m.: keine Zuckung	12 Mn. p. m. schw. 15 M. schw. 25 M. kein Zckg.	

Versuche mit Orthonitro

Nr. d. Versuchs	Gewicht des Frosches in gr	Wirksame Menge des Giftes in Milligr. absolut	Wirksame Menge des Giftes in Milligr. pr. 1kg Tier	Wirkung in vivo	Ausgang
XX	40	2,5	60	Unruhe. Respiration angestrengt	Erholung nach 1 Std.
XXI	35	6,5	190	Respiration beschleunigt (33) u. vertieft	Erholung nach $^1/_2$ Std.
XXII	35	10,5	300	Resp. nur wenig beschleunigt, doch vertieft. Mot. Schwäche, gesteigerte Reflexerregbarkeit, vorwieg. klonische Krämpfe. (Anm.: Nur $1^1/_2$ St. beob.)	† in 17 Std.
XXIII	40	6	150	Respirat. starkt beschleunigt (50) und mässig vertieft	Erholung nach 40 Min.
XXIV	23	8,75	380	Resp. anfangs stark (44), später wenig beschleunigt; vertieft. Mot. Schwäche später Lähmung. Gesteigerte Reflexe, vorwiegend klon. Krämpfe. Später Nachlassen derselb. Ganz allmähliche Erschöpfung. — Fibrill. Zuckungen	† in 5 Std.
XXV	40	17,5	440	Resp. beschleunigt, später langsamer, jedoch vertieft. Reflexerregbarkeit gesteigert, motor. Schwäche. Starke Krämpfe	getötet nach 3 Std.
XXVI	75	40	533	Resp. beschleun. u. angestrengt, später gelähmt. Motor. Schwäche, allmähl. Lähmung Steigerg. der Reflexe; vorwiegend tetan. Krämpfe spont. und bei mechan. u. elektr. Reizung von Haut, Muskel od. Nerven. Die Krämpfe lassen später nach. Die mech. Reflexerregbarkeit wird schliessl. gleich Null. Endlich erlischt die Resp. und Herzpuls ungefähr gleichzeitig	† nach $6^1/_2$ Std.
XXVII	30	ca. 30 (Dosierung ungenau)	1000	Grosse Unruhe. Resp. angestrengt. Bald allgemeine Prostration, motor. Schwäche u. Lähmung. Herzschlag kräftig. Kurze klonische spontane Zuckungen in verschiedenen Muskelgebieten; mechanische u. elektrische Reizung von Haut, Muskel u. Nerven erzeugt Krämpfe. Allmähliches Nachlassen derselben u. schliessliches Erlöschen von Reflexen, Resp. u. Herzpuls.	† nach $1^1/_2$ Std.

phenol an Fröschen.

Sections-Befunde						
Lunge	Herz	Blut	Neuro-muskuläres System			
			Muskelreizung	Nervenreizung	Rückenmarksreizung	Muskelstarre
ad maximum luftgefüllt	still, nicht erregbar	Mikroskp. u. spektroskopisch normal	Keine Zuckung auszulösen (Sektion 10 Std. post mortem)			10 Std. p. m. beginnende Starre. Reakt. d. Musk. sauer.
linke stark rechte mässig luftgedehnt	pulsiert kräftig und regelmässig		Durch mechanische Reizung keine Zuckungen zu erzielen. Fibrilläre Zuckung.			
nicht aufgeblasen	pulsiert kräftig und regelmässig	spektrosk. u. mikrosk. normal	Mech. u. chem. Reize erzielen gute Zuckung.	mässig gute Zuckung.	kräftige Zuckung.	
ad maximum luftgefüllt	still; nach leiser Reizung gute Pulsationen		**Elektrische Reizung:** Die Zuckungen bleiben lange gut erhalten.		Stärkste elektr. Reizung: minim. Zuckg. nachher: Mechan. Zerstörung der Medulla kein. deutl. Zuckung mehr	15 Std. p. m. Starre eingeleitet.
stark luftgedehnt	still, jedoch leicht erregbar		Auf elekrische Reize Zuckungen erhalten.		Keine Zuckung bei Durchschneidung des Rückenmarks.	

Von dem weit ungiftigeren Orthonitrophenol vertrugen Frösche 60, 150, 190 mgr pro 1 kg Körpergewichts ohne wesentliche Erkrankung; erst 300 mgr pro kg töteten in 17 Stunden, 380 und 533 mgr pro kg in 5 resp. $6^1/_2$ Stunden. Also nicht nur in der tötlichen Dosis, sondern auch in der Schnelligkeit der Wirkung ist ein Unterschied zwischen beiden Isomeren evident: Wirkte doch die p-Verbindung bei Fröschen in fast ebenso viel Minuten als die o-Verbindung in Stunden! Auch bei den Säugetieren tritt dieser Unterschied deutlich hervor: 1700 mgr pro kg tötete ein Kaninchen (XXIX) in $1^1/_2$ Stunden, während 950 mgr pro kg (XXVIII) gut vertragen wurden. — Die Katze erlag einer Dosis von 600 mgr pro kg in $5^1/_2$ Stunden, bei Keibel töteten bereits 250 und 430 mgr pro kg in $7^1/_2$ resp. $2^1/_2$ Stunden.

Nach den an demselben Tier vorgenommenen Versuchen, III, V und VI, scheint man eine Gewöhnung des Frosches an Paranitrophenol verneinen zu können; 60 mgr pro kg töteten, nachdem 40 gut vertragen waren. Ebensowenig scheint eine Cumulativwirkung einzutreten. Dasselbe gilt vom Orthonitrophenol für den Frosch nach den Versuchen XXI und XXII; auch beim Kaninchen könnte man vielleicht aus den Versuchen XXVIII und XXIX schliessen, dass keine Gewöhnung an Orthonitrophenol eintrete, obzwar hier allerdings der zweifellos grössere Einfluss der subkutanen Einführung im zweiten letal endigenden Versuch gegenüber der stomachalen Einführung der nicht tötlichen Dosis des ersten Versuches zu berücksichtigen wäre.

Beide Substanzen sind jedenfalls für den Frosch erheblich giftiger wie für die Säugetiere, von diesen wieder für die Katze giftiger als für das Kaninchen, so dass man mit Berücksichtigung der zur Tötung erforderlichen Dosen (s. o.) das Paranitrophenol ein für den Frosch ziemlich starkes, für die Katze mittelstarkes, für das Kaninchen schwaches, das

Orthonitrophenol ein für Frosch und Katze schwaches, für Kaninchen sehr schwaches Gift nennen kann.

b) Analyse der Paranitrophenolversuche [12]).

I. Versuche an Fröschen.

Bei allen Fröschen tritt als erste Wirkung sofort nach der Injection Dyspnoe auf: die Respiration wird beschleunigt, vertieft und angestrengt, meist von exquisit „einpumpendem“ [13]) Typus; das Maul wird oft geöffnet. Die Dyspnoe steigert sich weiter, bis zu 44 Respirationen in einer halben Minute, um nun bald allmählich oder unvermittelt nachzulassen und in wenigen Minuten zu erlöschen.

Hand in Hand mit der Steigerung der Dyspnoe, jedoch immer später als diese, tritt eine Abnahme der motorischen Kraft auf. Die Sprünge des Tieres werden schwächer; es fällt dabei bald zur Seite und kann sich nur schwerfällig zurechtsetzen; auf den Rücken gelegt, vermag es sich nur mühsam wieder umzudrehen. Bald wird die Rückenlage ertragen, die gestreckten oder abduzierten Extremitäten werden nicht mehr angezogen, bis endlich auf die stärksten mechanischen Reize keine Reaktion mehr erfolgt und etwa gleichzeitig mit dem Erlöschen der Respiration auch der Cornearefiex ausbleibt.

---

[12]) Da ich meine Paranitrophenolversuche mit einem technischen Präparate angestellt hatte, das sich äusserlich recht erheblich vom reinen unterschied, vergiftete ich, um etwaige Einflüsse von Verunreinigungen auszuschliessen, zum Schlusse einen Frosch mit einem chemisch reinen Präparate, das ich der Güte des Herrn cand. chem. Pfeffermann verdanke: die Ergebnisse entsprachen qualitativ und quantitativ so vollständig den vorher in 13 Versuchen mit dem technischen Präparat beobachteten, dass ich gerade diesen Versuch (XIV) als Paradigma für die Wirkung des Paranitrophenols an Fröschen aufstellen möchte.

[13]) Wedenski: Über die Atmung des Frosches, Pflüglers Archiv 1884, Bd. 25 und Silvestro Baglione: Du Bois Reymonds Archiv f. Physiol. 1900 (der Atmungsmechanismus des Frosches).

Es schien zunächst wünschenswert, zu untersuchen, ob die starke Dyspnoe als Folge einer direkten Wirkung auf das Herz oder das Blut angesehen werden könnte. Es war ja klar, dass auch positive Befunde dieser Art kaum ausreichen konnten, die Dyspnoe beim Frosch zu erklären; denn der Frosch reagirt bekanntlich auf die stärksten Cirkulationsstörungen nur relativ unbedeutend. Immerhin mussten positive, ebenso aber auch negative Befunde am Frosch von grossem Interesse zur Erklärung der Symptome am Warmblüter sein. — Die Wirkung auf das Froschherz zunächst scheint im Allgemeinen eine recht unbedeutende zu sein; denn nach dem „Tode" des Tieres, d. h. nach dem Erlöschen der Respiration und Reflexe, findet man bei Eröffnung des Abdomens das Herz entweder noch pulsierend oder es lässt sich, wenn es still steht, durch leichte mechanische Reizung, leise Berührung, zu Contraktionen anregen und bewahrt diese Fähigkeit auch in ausgeschnittenem Zustande meist noch längere Zeit (Versuch IX $1^1/_2$ Stunden). Dass auch verhältnismässig grosse Dosen das Herz nicht stärker angreifen, lehrt Versuch II, wo bei 160 mgr pro kg das Herz bei der Sektion pulsierend gefunden wurde. Wie sich das lebende Froschherz extra corpus der Einwirkung des Giftes gegenüber verhält, wurde mehrfach untersucht. Eine Lösung von 0.1 mgr Paranitrophenol in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung, in welche das pulsierende Froschherz gelegt wurde, beeinflusste dieses nicht sichtlich. Dagegen brachte 1 ccm einer verdünnten Paranitrophenollösung = ca. 1 mgr Substanz zu 10 ccm Kochsalzlösung, in welcher das langsam (40 pro Min.) schlagende Herz lag, hinzugesetzt in einigen Minuten Pulsverlangsamung und schliesslich Stillstand, 8 mgr Substanz unter denselben Verhältnissen in einer Minute Herzstillstand zu wege. Jedoch war diese Wirkung keine so elementare, die wirksame Dosis im Vergleich zu der für den Frosch tötlichen eine so erhebliche, dass man auch nach diesen Versuchen keineswegs berechtigt

wäre, den Nitrophenolen spezifische Herzgiftigkeit zu vindizieren oder die Wirkung aufs Herz für die im Tierversuch beobachteten Respirationsstörungen verantwortlich zu machen. — Das Blut des Frosches wird durch Paranitrophenol nicht verändert, es wurde mikroskopisch und spektroskopisch in den untersuchten Fällen normal befunden. Auch extra corpus liess sich durch Zusatz der Giftlösung zum Froschblut unter dem Mikroskop keine morphologische Veränderung konstatieren.

Da also weder Herz noch Blut durch das Gift wesentlich beeinflusst werden, muss die augenfällige starke Wirkung auf die Respiration so erklärt werden, dass primär das Atmungscentrum in der Medulla oblougata angegriffen wird: nach dem Stadium der Reizung dieses Centrums folgt meist ziemlich plötzlich die Lähmung. Diese scheint in den meisten Fällen das exspiratorische Centrum früher zu treffen; denn beim Aufhören der Atmung befanden sich die Lungen im Zustande höchster Inspiration, maximaler Luftfüllung, so dass die Lungen das Abdomen ganz anfüllten und oft bis zur Symphyse herabreichten. Intra vitam machte sich dies durch ausgesprochen einpumpende Atmung bemerklich, die zur kolossalen Auftreibung des ganzen Leibes führte.

Zugleich mit der beginnenden Lähmung des respiratorischen Centrums beginnt die allmähliche Lähmung des übrigen Centralnervensystems, welche sich zunächst in Herabsetzung der Motilität und der reflektorischen Vorgänge äussert, ohne dass hier wie bei der Respiration eine merkliche Reizung in Gestalt von Reflexsteigerungen oder Krämpfen vorausgegangen wäre; nur zweimal (Versuch II und VIII) wurden vereinzelte klonische Zuckungen, einmal spontan, einmal reflektorisch beobachtet. Mit dem Erlöschen der Respiration erlöschen die Cornealreflexe, nachdem Quakreflex und alle anderen Reflexe schon vorher ausgeblieben sind. Prüft man in diesem Stadium die Erregbarkeit des Rückenmarks, so zeigt

es sich zwar geschädigt, jedoch meistens noch funktionsfähig: denn durchschneidet und zerstört man das Rückenmark, so erhält man in den meisten Fällen (IV, IX, X, XI, XII. XIII) noch Zuckungen in den Extremitäten. Die periphen Nerven sind jetzt erst sehr wenig geschädigt; mechanische Reizung derselben durch Quetschen mit der Pincette oder Schnitt löste in fast allen Fällen mehr oder weniger gute Muskelzuckungen aus; nur im Versuch I, wo eine ganz unverhältnismässige grosse Giftdosis angewendet wurde, war jetzt schon alle mechanische Erregbarkeit der periphen Nerven und des Rückenmarks erloschen.

Der Versuch XIV lehrt nun, in welcher Weise die Schädigung des Centralnervensystems weiter um sich greift. Während nach 12 Minuten (vom Erlöschen der Respiration aus gerechnet) die Durchschneidung des Rückenmarks, nach 15 Minuten die Zerstörung des craniellen Teiles desselben noch schwache Zuckungen auslöste, fand schon nach 25 Minuten bei Zerstörung des caudalen Endes keine Zuckung mehr statt; im Versuch VIII war 35 Minuten nach Erlöschen der Respiration ebenfalls keine mechanische Erregbarkeit des Rückenmarks mehr vorhanden. — Ähnliches ergab sich für die peripheren Nerven: 12 Minuten post mortem rief mechanische Reizung des Ischiadicus noch eine schwache, nach 25 Minuten keine Zuckung mehr hervor (Versuch XIV); im Versuch X war ausnahmsweise noch nach $1^1/_2$ Stunden der Ischiadicus mechanisch erregbar.

Des Genaueren wurde das Verhalten und zwar die elektrische Erregbarkeit der peripheren Nerven mit dem Induktionsstrom in den Versuchen VIII und IX geprüft. Die Versuchsanordnung war so, dass je ein Bein durch durch sorgfältige Massenligatur am Oberschenkel unter Schonung des Nerven vor der Vergiftung auf dem Blut- und Lymphwege geschützt wurde. Das Resultat war bei beiden Versuchen analog. Anfangs war die Erregbarkeit des Nerven an dem der Vergiftung preis-

gegebenem Bein gleich der des anderen Nerven; später wurde am vergifteten Bein die elektrische Erregbarkeit des Nerven immer mehr und mehr gegenüber der des anderen herabgesetzt und war schliesslich gleich Null zu einer Zeit, wo der Nerv des unterbundenen Beines zwar ebenfalls etwas geschädigt, aber doch noch recht gut elektrisch erregbar war. Die Ergebnisse wurden im Versuch IX kontrolliert durch gleichzeitige elektrische Prüfung der beiderseitigen Hauptarmnerven, welche sich unter einander gleich und dem Nerven des vergifteten Beines völlig analog geschädigt zeigten.

Um aber die verminderte Muskelzuckung wirklich als Effekt einer Schädigung des peripheren Nerven, nicht der Muskelsubstanz selbst deuten zu können, mussten auch die Muskeln zum Gegenstand genauerer Untersuchung werden, von denen äusserlich in den meisten Fällen eine gelbgrünliche Verfärbung, Imbibition mit der injicierten Giftlösung, aufgefallen war. Die Prüfung ihrer elektrischen Erregbarkeit im Versuch VIII und IX zeigt nun deutlich, dass die Muskelsubstanz durch Paranitrophenol nicht wesentlich alteriert wird. Im Versuch IX blieben bei direktem Aufsetzen der Elektroden auf die Muskelsubstanz bis $1^1/_4$ Stunden nach dem Tode die Zuckungen an dem der Vergiftung preisgegebenen gleich denen am unvergifteten Bein; erst dann blieben die Contraktionen des ersteren hinter denen des letzteren zunächst sehr unwesentlich, später etwas deutlicher zurück, jedoch bei weitem nicht in dem Grade wie bei Reizung der entsprechenden Nerven. Im Versuche VIII war ein Unterschied in der elektrischen Erregbarkeit des vergifteten und des unvergifteten Muskels zu Ungunsten des ersteren überhaupt nicht zu konstatieren. Mit diesem Befunde deckt sich der der anderen Versuche, in denen — mit Ausnahme des Versuches I, s. o. — stets eine mechanische Erregbarkeit der Muskeln durch Schnitt mehr oder weniger gut erhalten war.

Sodann wurde in einigen Fällen eine frühzeitige Totenstarre beobachtet, am auffallendsten im Fall VI, wo bereits 2 Stunden nach dem Tode des Tieres die Muskelstarre begann, während bei einem nicht vergifteten Frosch derselben Herkunft die Totenstarre erst nach 27 Stunden eintrat. Dies fand eine Erklärung insofern, als im Fall VII, wo die Totenstarre nach 7 Stunden begann, die Muskeln bereits $^1/_2$ Stunde nach dem Tode sauer reagierten. Die Vermutung, dass es sich bei dieser vorzeitigen Säurebildung im Muskel um Mitwirkung der schwach sauren Reaktion der Giftlösung handeln könne, erwies sich als falsch: denn bei dem mit stärker sauer reagierender Giftlösung getöteten Tier X reagierten die Muskeln zunächst alkalisch und erst nach 4 Stunden sauer — die Totenstarre trat nach 14 Stunden ein —; und bei einem mit alkalischer Lösung vergifteten Tier (XI) reagierten die Muskeln nach 3 Stunden sauer, die Totenstarre begann nach 13 Stunden. Es zeigte sich also keine Beziehung der Reaktion der Giftlösung zur Reaktion der Muskeln und zum Eintritt der Muskelstarre. — Wenn auch in keinem Falle wieder eine solche Beschleunigung der Totenstarre auftrat wie im Versuch VI — in den Fällen VIII und IX war in 4 resp. 5 Stunden noch keine Spur davon bemerklich — so liegt doch auch in Versuch X und XI eine solche, wenn auch geringen Grades vor und wurde vor Allem auch bei den Säugetieren wiedergefunden, wenn auch bei weitem nicht in dem Grade, wie sie Herr Prof. Lehmann beim Dinitrophenol beobachtete. Ob dieselbe als eine spezifische Wirkung des Giftes auf die Muskelsubstanz anzusprechen ist, lasse ich unentschieden. (cf. den Befund bei den Säugetieren.)

Um nun zu den Ergebnissen der elektrischen Reizung zurückzukehren, so scheint es also erwiesen, dass die verminderte Zuckung bei Reizung des peripheren Nerven auf Rechnung einer Schädigung nicht des Muskels, sondern des Nerven zu setzen ist. Da nun ein

Froschbein durch Abbinden der Blut- und Lymphgemeinschaft mit dem übrigen Körper vor der Vergiftung geschützt werden kann, muss die Schädigung des Nerven auf dem Blutwege oder noch eher durch den Contakt mit der ihn umspülenden Lymphflüssigkeit geschehen, welche das Gift aus den grossen Lymphsäcken, in die es gespritzt wurde, aufgenommen hat. Ob diese Schädigung neben dem Nervenstamm auch die Nervenendapparate im Muskel betrifft, kann ich nicht entscheiden, jedenfalls fehlt mir für die Schädigung der letzteren ein direkter Beweis, während für die Schädigung des Stammes folgender Befund spricht (vergl. Versuch VIII). Vergleicht man die Erregbarkeit eines Ischiadicus auf der durch Massenligatur geschützten Seite unten, d. h. in der Mitte des Oberschenkels und im Becken, so findet man ein wesentlich schlechteres Resultat bei der höheren Reizung; es erklärt sich dies so, dass die Nervenstrecke vom Becken bis zur Oberschenkelmitte durch Contakt mit der giftführenden Lymphe geschädigt ist.

Ob man schliesslich das in frühen Vergiftungsstadien beobachtete Phänomen der fibrillären Zuckungen, welche besonders schön im Versuch XIV an der Bauchmuskulatur gesehen wurden, als eine Reizungserscheinung einzelner Muskelbündel oder Nervenendapparate deuten will, bleibe unentschieden; letzteres entspräche der Auffassung, dass die Nervenendapparate durch Paranitrophenol erst ein Reizungsstadium erleiden, um später allmählicher Lähmung anheimzufallen.

2. Versuche an Säugetieren.

Wie bei den Fröschen, so zeigte sich auch bei den Säugetieren als erste Wirkung der Paranitrophenolvergiftung eine Alteration der Atmung. Bei dem nicht tötlich vergifteten Kaninchen XVI tritt als fast einziges Symptom eine vorübergehende Beschleunigung und Vertiefung der Respiration auf, welche jedoch nach einer

halben Stunde bereits wieder abgeflacht ist. Bei Anwendung tötlicher Dosen zeigen die Kaninchen schon unmittelbar nach der Einführung des Gifts mit der Magensonde eine sehr starke Dyspnoe, welche sich in den nächsten Minuten noch steigert: die Respirationsfrequenz beträgt jetzt 60—70 in der halben Minute, die Atmung ist sichtlich angestrengt, mit Blähung der Nüstern und Aktion sämtlicher Hülfsmuskeln. Die Dyspnoe hält meist unvermindert an bis zum plötzlichen Aufhören der Respiration beim Eintritt der terminalen Krämpfe.

Nachdem zuerst 3—4 Minuten nach der Vergiftung neben der starken Atemnot sich grosse motorische Schwäche darin gezeigt hat, dass die Tiere die Bauchlage einnehmen, die Beine von sich strecken und sowohl Rücken- als Seitenlage willenlos ertragen, ändert sich kurz vor dem Tode mit einem Schlage das Vergiftungsbild: es tritt allgemeiner Tetanus auf, in dem in 2 Fällen unmittelbar der Tod eintritt, während im Versuch XVII, wo der Streckkrampf durch kurze klonische Krämpfe eingeleitet wird, dieser erste Tetanus und ein ihm sofort folgender zweiter überstanden wird und erst im dritten Anfall der exitus erfolgt. Und wie das Froschherz nach Aufhören der Respiration meist weiter schlug, so pulsiert auch hier, wenigstens in einem Falle (XVIII) deutlich wahrnehmbar, das Kaninchenherz, nachdem im Streckkrampf die Respiration mit einem Schlage vernichtet ist, noch ca. $^1/_2$ Minute langsam weiter.

Bei der Katze nimmt die Vergiftung insofern einen abweichenden Verlauf, als der Organismus dieses Tieres, zäher als der des Kaninchens, den Einwirkungen des Giftes länger widersteht und die bei diesem sich fast überstürzenden meist in wenigen Minuten zum Tode führenden Symptome sich hier langsamer und dadurch noch deutlicher entwickeln. Auch bei der Katze zeigt sich alsbald Dyspnoe: die Atmung wird immer tiefer,

mühsamer und frequenter; nach 40 Minuten ist der Höhepunkt erreicht: 90 Respirationen in einer halben Minute. Dann nimmt die Frequenz allmählich aber stetig ab, während die Atmung noch immer tiefer und angestrengter wird, und erlischt nach einer Stunde plötzlich, nachdem sie bis auf 9 wieder gesunken ist. — Auch bei der Katze zeigt sich bald nach dem Beginn der Dyspnoe etwas motorische Schwäche (Einnahme der Seitenlage, Unfähigkeit freier Bewegung) zugleich mit Abnahme aller Reflexe; nach längerer Dauer der Dyspnoe beendet ein von einem Schrei begleiteter Streckkrampf plötzlich das Leben.

Es handelt sich also bei den Säugetieren wieder, wie beim Frosch, in erster Linie um eine nach vorangegangener Erregung einsetzende Lähmung der Respiration. Eine nähere Erklärung für die Ursache der scheinbar primären Erregung des Atemcentrums kann ich nicht geben. Es liegt natürlich nahe, an eine Wirkung des Giftes aufs Blut zu denken, durch welche das Blut zum Sauerstofftransport untauglich wird. Objektive Befunde, die dafür sprechen, konnte ich nicht finden. Denn der Blutbefund bot in meinen vier tötlichen Fällen im Mikroskop und Spektroskop durchaus normale Verhältnisse dar; auch bei der Katze zeigte das intra vitam und post mortem entnommene Blut weder eine Formveränderung der zelligen Elemente noch eine Andeutung von Methämoglobinbildung; Keibel allerdings hat an einer seiner drei Katzen Methämoglobinämie beobachtet.

Die oben geschilderten Erscheinungen von Seiten des Centralnervensystems sind demnach wohl am schlichtesten so zu erklären: Das Gift setzt auf einem uns unbekannten Wege (unmerkliche Blutveränderung oder direkte Beeinflussung der Ganglienzellen?) eine sehr lebhafte Erregung des Atemcentrums, die motorische Schwäche des Tieres und das Ausbleiben gewisser Reflexe dürfte ungezwungen als direkte Folge der Dyspnoe

resp. der damit verbundenen Störungen im Gesamtbefinden zu deuten sein. Die terminalen Krämpfe sind offenbar Erstickungskrämpfe. Es scheint also, soweit man dies am Tier beurteilen kann, eine intensive Wirkung des Giftes nur auf das Respirationscentrum stattzufinden, das übrige Nervensystem nur indirekt und untergeordnet geschädigt zu werden. Die von Keibel gesehenen Symptome von Seiten des Auges, die er als Sympathicusreizung deutet, konnte auch ich, wenn auch in geringem Masse, beobachten. Erweiterung der Lidspalte schon in frühem Stadium der Vergiftung zeigte das Tier XVI; bei der Katze (XIX) blieb die stark erweiterte Pupille durchaus reaktionsfähig gegen Lichteinfall, so dass eine centrale Sympathicusreizung angenommen werden kann.

Auf das Verhalten der Muskeln wurde in allen Fällen geachtet. Bei einem nicht vergifteten, erstickten Kaninchen begann ca. 20 Minuten nach dem Tode leichte Starre, erst in den Vorder- dann in den Hinterbeinen, nach 25 Minuten im Nacken; nach 30 Minuten war die Muskelstarre überall gleichmässig fortgeschritten und veränderte sich weiterhin fast nicht mehr; absolute Starre trat bis 24 Stunden nach dem Tode überhaupt nicht ein. Eine gesunde, durch Äthernarkose getötete Katze zeigte nach einer Stunde noch keine Spur von Totenstarre. Ganz anders verhielten sich die mit Paranitrophenol vergifteten Tiere. Bei den Kaninchen XVII und XVIII und bei der Katze begann die Muskelstarre sofort oder ganz kurz nach dem Tode und war nach 6—8 Minuten fast überall fortgeschritten, so dass sich der status im Wesentlichen nicht mehr änderte; maximale Starre trat überhaupt nicht ein. Dahingegen begann bei dem Kaninchen XV die Totenstarre erst circa $^1/_2$ Stunde nach dem Tode und war nach einer weiteren halben Stunde überall maximal. — Um der Ursache dieses Verhaltens näher zu kommen, wurde dem Kaninchen XVIII vor der Vergiftung der N. ischiadicus des

rechten Hinterbeines am Oberschenkel durchschnitten, so dass dieses Bein gelähmt erschien. 10 Minuten nach dem Tode war bei im Übrigen ebenfalls überall vorgeschrittener Muskelstarre die linke Wadenmuskulatur zum harten Wulst kontrahiert, die rechte völlig schlaff, das linke hintere Fussgelenk nur etwa um 30°—40°, das rechte fast 180° ohne Zwang exkursionsfähig; nach 2 Stunden war das linke Fussgelenk gleich allen anderen Gelenken fast vollkommen steif, das rechte fast ungehindert beweglich geblieben. Es erhellt also aus diesem Versuch, dass es sich bei der vorzeitigen Muskelstarre nicht um spezifische Veränderungen chemischer Art im Muskel handelt, sondern um Einflüsse, die ihm auf nervöser Bahn zugeführt werden. Warum in drei Fällen lediglich eine beschleunigte, nicht gesteigerte, in einem Falle (XV) dagegen, der unter ganz analogen Verhältnissen verlaufen war, eine nicht beschleunigte maximale Muskelstarre eintrat, dafür vermag ich keine Erklärung anzugeben.

Der übrige Sektionsbefund der mit Paranitrophenol vergifteten Säugetiere bringt wenig weitere Aufschlüsse. Einen auffallenden konstanten Befund, welchen auch Keibel verzeichnet, bietet die Trachea: sie zeigte meist sehr lebhafte, sich über die Bifurkation auf die grossen Bronchien fortsetzende, den Larynx freilassende Hyperämie der Schleimhaut, während die Lungen meist normal, einmal etwas ödematös waren. An zwei stomachal vergifteten Tieren war die Magenschleimhaut geschwollen, von gallertigem Schleim bedeckt; im Übrigen ab und zu Hyperämie des Darms und Mesenteriums. Die Nieren zeigten leichte Hyperämie, das Herz geringe pericardiale Exsudate und boten sonst makroskopisch normale Verhältnisse. Geringe Gelbfärbung der Schleimhäute, bei der subkutan vergifteten Katze deutlicher als bei den vom Magen aus vergifteten Kaninchen, wurde nie vermisst. Dass im Urin, Speichel und Darminhalt mittels der

eingangs angegebenen Reaktion sich leicht Nitrophenol nachweisen liess, wurde oben bereits erwähnt.

c) Analyse der Orthonitrophenolversuche.

I. Versuche an Fröschen.

Wie beim Paranitrophenol, so betrifft auch beim Orthonitrophenol die erste Wirkung die Respiration der Versuchstiere. Bei denjenigen Fröschen, welche eine nicht tötliche Dosis erhielten, bleibt eine bald vorübergehende Beschleunigung und Vertiefung der Atmung das einzige Vergiftungssymptom.

Die Wirkung der tötlichen Orthonitrophenoldosen zeichnet sich, wie ein Blick auf die Tabelle lehrt, gegenüber dem Paranitrophenol durch einen langsamen Verlauf aus: dort das Bild einer akuten, rasch letal verlaufenden Vergiftung, hier eine langsame, durch viele Stunden sich hinziehende Wirkung. In diesem Rahmen sehen wir die Respiration anfangs meist beschleunigt, vertieft und angestrengt; die hohe Frequenz lässt allmählich nach, doch bleibt die Atmung deutlich vertieft und erlischt sub finem vitae allmählich, nachdem sie langsamer und schwächer geworden. Um die bisweilen anfangs sehr starke Dyspnoe richtig zu deuten, muss man daran denken, dass dank der schlechten Löslichkeit des Orthonitrophenols (s. o.) relativ sehr erhebliche Quantitäten der wässerigen Lösung, 2.5—5 ccm, injiciert werden mussten. Ein Versuch mit einem kleinen Frosch, dem 5 ccm Wasser an verschiedenen Stellen in die Lymphsäcke eingespritzt wurden, lehrte, dass solche Flüssigkeitsmengen an sich wohl geeignet sind, Dyspnoe zu erzeugen: das Tierchen atmete sehr frequent (45 in $^1/_2$ Minute) und anfangs auch vertieft; alsbald wurde die Respiration flach, blieb jedoch circa $^1/_4$ Stunde auf einer Frequenzhöhe von 40. — Selbst wenn man dies berücksichtigt, bleibt doch in allen Fällen eine sichtliche Beeinflussung der Respiration durch das Gift im

Sinne einer Reizung des Atemcentrums, welche schliesslich allmählich in Lähmung übergeht. Diese präsentiert sich wiederum als exspiratorische Lähmung, indem — mit Ausnahme des Tieres XXV, das auf der Höhe der Vergiftung getötet wurde — intra vitam eine kolossale Auftreibung der Flanken auffiel, post mortem die Lungen ad maximum luftgedehnt gefunden wurden, so dass sie das ganze Abdomen ausfüllten. Ob dabei nicht vielleicht auch ein Glottiskrampf beteiligt ist, wie es in Anbetracht der übrigen Erscheinungen von Seiten des Nervensystems denkbar wäre und besonders in Versuch XXVI mitunter den Eindruck machte, bleibe dahingestellt.

Eine Wirkung auf das Froschblut ist auch beim Orthonitrophenol nicht zu konstatieren; extra corpus liess eine möglichst konzentrierte Lösung des Giftes, dem Blut zugesetzt, keine Veränderung an den Blutkörperchen erkennen.

Ebenso bleibt das Froschherz wie bei Paranitrophenol trotz des stundenlangen Kampfes des Organismus durchaus in gutem Stande; wenn es auch im Versuch XXVI bei der schliesslichen völligen Erschöpfung der nervösen Centren zum Herzstillstand kommt, so bleibt doch auch hier das Herz sehr leicht mechanisch erregbar.

In den Symptomen von Seiten des übrigen Nervensystems weicht das Orthonitrophenol erheblich vom Paranitrophenol ab. Während dieselben dort auch bei den nicht tötlichen Dosen auftraten, wurden hier bei diesen überhaupt keine Erscheinungen von Seiten des Nervensystems beobachtet. In den tötlich verlaufenden Fällen macht sich meistens zunächst eine Herabsetzung der motorischen Kraft darin geltend, dass der Frosch die Rückenlage erträgt oder nur mühsam verlässt. Sodann zeigt sich eine Steigerung der Reflexe; die Reaktionsbewegungen bei mechanischer Reizung sind verstärkt, leicht konvulsivisch. Bald, etwa ½—1 Stunde nach der Injektion, steigern sich dieselben

zu klonischen Krämpfen, welche durch mechanische Reizung, z. B. Druck, Lageveränderung, Schlag mit der Faust auf die Unterlage, hervorgerufen werden. Dann werden die Krämpfe stärker, sie treten schon bei leisester Berührung der Haut oder der Cornea in Gestalt von Convulsionen auf; endlich treten kurze klonische oder tonische Krämpfe in kürzeren oder längeren Intervallen auch spontan auf, während Berührung etc. die heftigsten allgemeinen Convulsionen auslöst. Meist geht dieses Höhestadium jedoch bald vorüber, und es bleibt ein Stadium erhöhter Reflexerregbarkeit jetzt längere Zeit, ja stundenlang bestehen. Allmählich werden indessen die reflektorischen Krämpfe schwächer und bleiben bei leichteren Reizen aus. Das Tier liegt jetzt regungslos mit schwacher Atmung da; bald erlischt die Reflexerregbarkeit vollständig und mit ihr die Respiration.

Der ganze Verlauf der geschilderten Erscheinungen deutet darauf, dass eine direkte Schädigung des Rückenmarks durch das Gift eintritt. Es ist ja bekannt und durch meine oben mitgeteilten Versuche mit Paranitrophenol ausserdem bestätigt, dass beim Frosch Erstickungskrämpfe nicht vorkommen. An eine centrale Ursache der Krämpfe zu denken, lag kein Grund vor — vergl. die Warmblüterversuche. — Aber ausser der centralen Reizung des Rückenmarks hat es nach den Beobachtungen der Versuche XXVI u. XXVII den Anschein, als ob noch ein anderer Faktor mitwirkte.

Ebenso wie auf der Höhe der Vergiftung der leiseste mechanische Reiz die oben beschriebenen Krämpfe hervorruft, werden dieselben natürlich auch durch den Reiz des Induktionsstroms ausgelöst; und zwar genügt, um heftige, überwiegend tonische Krämpfe zu erzeugen, eine schwache elektrische Reizung irgend eines freigelegten Nerven, z. B. des rechten oder linken Ischiadicus, eine mittelstarke eines Muskel, z. B. des rechten Gastrocnemius (Versuch XXVI), wobei es kaum einen

Unterschied ausmacht, ob die Elektroden dem Muskel direkt oder der Haut aufgesetzt werden. Bei einer bestimmten Grenze in der Distanz der Rollen tritt dagegen bei direkter Muskelreizung anstatt der eben noch heftigen Krämpfe nur eine lokale Zuckung im zugehörigen Muskelgebiet auf. Es zeigte sich nun konstant, dass an dem durch Ligatur vor der Vergiftung geschützten (linken) Bein selbst die stärkste elektrische Reizung des Gastrocnemius niemals allgemeinen Krampf, stets dagegen kräftige lokale Muskelkontraktionen erzeugte. Während also der Nervenstamm am linken Bein sich ganz analog dem rechten verhielt und beide bei etwa gleich starker Reizung gleich starke Krämpfe verursachten, unterschieden sich die Muskeln insofern, als eine Reizung, die rechts die heftigsten Krämpfe zeitigte, links unterhalb der Ligatur keine Spur davon ergab. Es scheint also bei dem Symptom der Krämpfe ausser der oben erwähnten centralen Reizung der Medulla noch eine periphere vorzuliegen, welche man wohl als Erregung der peripheren Sensibilität ansprechen müsste. Denn da die Reizung des peripheren Nervenstammes beiderseits — im Gegensatz zum Paranitrophenol — andauernd sowohl in ihren lokalen bei ganz schwacher wie in ihren allgemeinen Wirkungen bei stärkerem Strom das gleiche Resultat hat, kann eine Affektion des Nervenstammes ausgeschlossen werden. Allerdings ist die Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen, dass der geschilderte Unterschied der Erregbarkeit beider Beine der einfache Ausdruck einer Schädigung der peripheren Sensibilität des abgebundenen Beines infolge der gesetzten Circulationsstörung ist. Dass die Behandlung des Beines mit Ligatur Sensibilitätsstörungen zu setzen imstande ist, konnte ich mich an gesunden Tieren leicht überzeugen; doch erscheint es ungewiss, ob diese Schädigung der Sensibilität soweit geht, dass starke elektrische Reize nicht perzipiert werden.

Das elektrische Verhalten der Muskelsubstanz selbst

bietet keinen Anhalt zur Annahme einer Schädigung; die lokale Erregbarkeit beider Gastrocnemii ist gleich gross und bleibt beiderseits ungefähr gleich gut erhalten: noch nach $5^1/_2$ Stunden fand die letzte wahrnehmbare Zuckung der Wadenmuskeln bei den relativ erheblichen Rollenabständen 24 (links) und 22 (rechts), nach $7^1/_2$ Stunden bezüglich 19.5 und 22 cm statt. — Ganz analoge Resultate in Bezug auf die Erregung der peripheren Sensibilität ergab der Versuch XXVII sowie ein dritter mit einem chemisch reinen Präparat angestellter Versuch, der nicht protokolliert wurde.

Wie eben geschildert wurde, geht nach längerer Dauer das Stadium der exzessiven Reflexsteigerung allmählich in Lähmung über; noch während des Höhestadiums der Krämpfe tritt bei allen Tieren fast gänzliche Lähmung der willkürlichen Bewegungen ein. Ganz allmählich beginnt dann die Lähmung der Sensibilität resp. der Reflexe, und zwar zeigt Versuch XXVI, dass die elektrische Reflexerregbarkeit noch unverändert gross ist, während die mechanische schon bedeutend nachlässt; letztere ist gleich Null zu einer Zeit, wo ein elektrischer mittelstarker Strom noch typische Krämpfe auslöst. Schliesslich ist gleichzeitig mit dem Erlöschen der Respiration die Lähmung aller Reflexe vollständig, auch gegenüber dem stärksten Strom.

Reizt man jetzt das Rückenmark, so zeigt es sich fast vollständig unerregbar, indem sowohl direkte Einwirkung des stärksten Stromes auf die Medulla, wie Durchschneidung und völlige Zerstörung keine resp. nur angedeutete Zuckungen bewirkt, (während bei dem im Stadium der Reflexsteigerung getöteten Tiere XXIV die Rückenmarkszerstörung kräftige Zuckungen hervorrief.) Dagegen ist die elektrische Erregbarkeit der peripheren Nerven und Muskeln zur selben Zeit und noch darüber hinaus gut erhalten geblieben und offenbar durch Orthonitrophenol nicht beeinflusst.

Auch in Bezug auf den Eintritt der Muskelstarre beim Frosch scheint kein besonderer Einfluss vorzuliegen. Denn wenn auch in einem Falle 10, in einem anderen 15 Stunden post mortem die Totenstarre begonnen hatte, so war doch im Versuch XXVI kein deutlicher Unterschied im Verhalten des vergifteten und des unvergifteten Beines zu konstatieren.

2. Versuche an Säugetieren.

In Bezug auf die Wirkung des Orthonitrophenols auf Warmblüter, welche Keibel in einer grösseren Zahl von Versuchen beobachtete, kann ich mich nur auf drei eigene Versuche stützen, von denen zwei Kaninchen, einer eine Katze betrifft. Bei allen drei Versuchen zeigt sich die Beeinflussung der Respiration nur in mässigem Umfange. Bei dem nicht tötlich vergifteten Kaninchen XXVIII tritt eine bald vorübergehende Erhöhung der Respirationsfrequenz bis auf 60 und geringe Vertiefung der Atmung auf, welche jedoch nicht den Eindruck direkter Giftwirkung machen; vielleicht sind sie vielmehr rein als mechanische Folge der zwangsweisen Anfüllung des Kaninchenmagens mit 150 ccm Flüssigkeit aufzufassen.

Bei dem mit tötlicher Dosis subkutan vergifteten Kaninchen XXIX zeigt sich denn auch zunächst keine sichtliche Wirkung auf die Respiration, sondern auf das Centralnervensystem in dem schnellen Auftreten motorischer Schwäche und baldiger Lähmung zugleich mit Reaktionslosigkeit auf die gewöhnlichen mechanischen Reize. Daneben zeigen sich geringe Reizungserscheinungen in Form leichter kloni, Nystagmus und eine Steigerung der Patellarsehnenreflexe an den Hinterbeinen. Erst bei völliger Lähmung des Tieres wird die Respiration angestrengt, vertieft und mässig beschleunigt, schliesslich ganz flach und erlischt, ohne dass die Dyspnoe die gewohnten stärkeren Grade erreicht hätte.

Bei der Katze erscheint eine Wirkung auf die Atmung ziemlich schnell; dieselbe wird vertieft und angestrengt, aber fast gar nicht beschleunigt. Etwa zwei Stunden vor dem Tode beginnt eine langsame, kontinuirliche Abnahme der Atemfrequenz mit immer zunehmender Vertiefung; eine halbe Stunde vor dem Tode erfolgen noch 3 Atemzüge (pro $^1/_2$ Minute), dann 2 und so erlischt die Atmung ganz langsam. — Von Seiten des Nervensystems tritt auch hier Lähmung auf, verbunden mit leichten auf einzelne Gebiete beschränkten klonischen und tonischen Krampferscheinungen, die jedoch bald wieder aufhören, so dass das Tier noch längere Zeit vor dem Tode absolut reaktionslos bleibt.

Vergleicht man die Symptome von Seiten des Nervensystems der Warmblüter mit den beim Frosch beobachteten, so fehlen zwar Reizungserscheinungen nicht; jedoch treten sie niemals in den Vordergrund, sondern es scheint eher von Anfang an eine allmähliche Lähmung in der gesammten Medulla einzutreten, die sich im Einzelnen als Lähmung der Motilität, Sensibilität und Reflexe, im Gebiete der Medulla oblongata als allmähliche Lähmung des Respirationszentrums ohne langes Erregungsstadium äussert. Die bei Kaninchen XXIX so früh auftretende kolossale Tachykardie — es blieben andauernd 100—120 Herzpulse (pro $^1/_2$ Minute) — darf vielleicht auch als Lähmung des Vaguscentrums im verlängerten Mark aufgefasst werden; jedoch tritt auch hier wie beim Paranitrophenol keineswegs der Tod vom Herzen aus ein; im Versuch XXX war der Herzpuls nach dem Eintritt des Respirationstodes noch über eine Minute zu fühlen. — Deutlich erscheint bei der Katze ein langes Intaktbleiben des Sensoriums; von einer grosshirnlähmenden Wirkung des Giftes kann also abgesehen werden. — Ferner spricht auch hier (Versuche XXVIII und XXX), deutlicher wie beim Paranitrophenol, eine dauernde Erweiterung der auf Lichteinfall reaktionsfähigen Pupille für Sympathicusreizung.

Die Untersuchung des Blutes ergab bei dem Kaninchen XXIX sowohl intra vitam wie post mortem mikroskopisch und spektroskopisch nichts Abnormes. Bei der Katze aber fanden sich in dem sofort post mortem untersuchten, bräunlich verfärbten, Blut bei schwacher Verdünnung mit Wasser neben den Oxyhämoglobinstreifen die für Methämoglobin bezeichnenden Streifen im Rot, welche bei stärkerer Verdünnung mit Wasser oder Reduktion mit Ammoniumsulfid verschwanden; morphologische Veränderungen des Blutes waren nicht vorhanden. —

Eine deutliche Beschleunigung der Totenstarre wurde bei den beiden Säugetieren ebenso wenig wie bei den o-Nitrophenolfröschen beobachtet.

Die weiteren Sektionsergebnisse beschränken sich auf das beim Paranitrophenol Gesagte. Bei beiden Tieren war die Trachea hyperämisch. Die Katze zeigte neben Blutungen und Randemphysem beginnendes Ödem der Lunge. Veränderungen, welche wohl durch die lange dauernde heftige Dyspnoe erklärt werden, ferner Erweiterung des rechten Ventrikels, Hyperämie des Darmes und Mesenteriums. — Die schon beim Paranitrophenol gesehene Gelbfärbung der Haut und Schleimhäute war hier bedeutend intensiver. — Der Kaninchenharn war von schön roter Farbe und aromatischem Geruch; in ihm wie im Harn und Speichel der Katze liess sich Nitrophenol leicht nachweisen.

6. Schluss.

Die Tierversuche haben also ergeben, dass Para- und Orthonitrophenol in erster Linie als Nervengifte anzusprechen sind. Beide machen bei Fröschen und Warmblütern Erregung und folgende Lähmung des Atmungscentrums, was als direkte Todesursache angesehen werden muss, und Lähmung des übrigen Centralnervensystems, neben Symptomen centraler Sympathicusreizung ohne sichtliche Beteiligung der Grosshirncentren.

Beim Orthonitrophenol ist das Stadium der Respirationsreizung nicht so ausgesprochen und so konstant andauernd wie beim Paranitrophenol. Der Lähmung des übrigen Centralnervensystems gehen beim Orthonitrophenol Symptome der Reflexsteigerung und Reizung des Rückenmarks voraus, welche beim Frosch durch ihre Dauer und Stärke das ganze Vergiftungsbild beherrschen. Im Speziellen ist beim Frosch noch eine langsame Schädigung der peripheren Nerven durch das Paranitrophenol und vielleicht eine Erregung der peripheren Sensibilität durch das Orthonitrophenol zu konstatieren.

Die Muskeln des Frosches werden durch Para- und Orthonitrophenol nicht sichtlich geschädigt; dennoch macht das erstere Gift bei Fröschen und Säugetieren Beschleunigung resp. Steigerung der Muskelstarre wahrscheinlich auf der Basis nervöser Einflüsse, während Orthonitrophenol keine deutliche Wirkung in dieser Hinsicht hat. Dabei sei erwähnt, dass von den eingangs genannten verwandten Gifte Kunkel beim Nitrobenzol: „Muskelstarre beim Frosch" bemerkt; ferner beobachtete Weyl Beschleunigung der Muskelstarre bei Hunden durch Dinitrokresol; Herr Prof. Lehmann endlich fand beim Dinitrophenol eine sofortige maximale Totenstarre der Säugetiere, über die er spezielle Mitteilung vorbehält.

Eine Wirkung als Herzgift, wie in der Litteratur angegeben, konnte ich bei Para- und Orthonitrophenol nicht beobachten.

Ehe ich nun auf die von mir beobachtete Blutwirkung eingehe, verweise ich auf das in dieser Hinsicht in der Einleitung über die verwandten Gifte Erwähnte, bei denen die Autoren übereinstimmend eine erhebliche Blutgiftigkeit, teils Umwandlung des Oxyhämoglobins, teils Destruktion der Formelemente, teils Beides festgestellt haben. Auch Keibel sah durch Ortho- und Paranitrophenol bei je einer Katze Methämoglobin auftreten, nicht aber beim Kaninchen.

Bei meinen Tierversuchen nun fand ich nur bei der mit Orthonitrophenol vergifteten Katze Umwandlung eines Teiles des Oxyhämoglobins zu Methämoglobin, nicht aber beim Paranitrophenol und auch nicht — in Übereinstimmung mit Keibel — bei den Orthonitrophenolkaninchen, so dass es sich auch hier wieder bestätigt, dass das Blut der Katze leichter auf gewisse Schädigungen reagiert wie das Kaninchenblut. Abgesehen von dieser einen Ausnahme habe ich vergeblich nach Veränderungen des Blutes durch die Mononitrophenole gesucht. Ich kann deshalb für meine Versuchstiere der Wirkung aufs Blut keine grosse Bedeutung für den Gesamtverlauf der Vergiftung zuschreiben.

Auch eine Reihe von Versuchen extra corpus hatten ein negatives Resultat: Ich schüttelte Pfortader- und Herzblut mit konzentrierten Lösungen von Para- und Orthonitrophenol und fand dabei nie Methämoglobin, mochte ich nun sofort untersuchen oder aber die wässrige Blutlösung erst 24 Stunden stehen lassen, um das Hämoglobin in Lösung zu bringen und so einer eventuellen Umwandlung zugänglicher zu machen. Das Ergebnis war für Frosch-, Kaninchen- und Katzenblut in gleicher Weise negativ.

Auch eine morphologische Veränderung des Blutes, wie sie z. B. Rymsza vom Trinitrophenol beschreibt, konnte ich bei meinen Tierversuchen nie beobachten. Beim Zusetzen von Nitrophenollösungen zu frischem Blut unter dem Mikroskop werden die roten Blutzellen in ihrer Form nicht verändert und erst ganz allmählich tritt eine Abnahme der amöboiden Leucocytenbewegungen und eine feine körnige Trübung ihres Protoplasmas auf. Auch auf anderes lebende Protoplasma entfalten die Nitrophenole keine stark schädliche Wirkung: Das Flimmerepithel aus dem Froschpharynx wird durch Zusatz von Ortho- und Paranitrophenol nicht sofort getötet; erst nach minutenlanger Einwirkung hört an einzelnen Stellen die Flimmerbewegung auf, an anderen bleibt sie noch

lange tadellos erhalten. Ebenso werden die Infusorien aus dem Darm des Frosches in ihrer Bewegung wenig, im Flimmern gar nicht gestört.

Nach diesen Versuchen scheint also den Nitrophenolen weder stärkere Protoplasma- noch spezifische Blutgiftigkeit zuzukommen. Obwohl somit feststeht, dass für die Versuchstiere die **Mononitrophenole im wesentlichen Nervengifte** darstellen, so verdient doch die Thatsache, dass bei einigen Katzen (cf. Keibel und oben Versuch XXX) **Methämoglobinbildung** beobachtet wurde, immerhin unsere Aufmerksamkeit; könnte doch leicht auch beim Menschen Methämoglobinämie einen wesentlichen Faktor der Vergiftung bilden.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. K. B. Lehmann für die Überlassung des Themas, die liebenswürdige und bereitwillige Unterstützung bei Anfertigung der Arbeit, sowie für das mir jederzeit engegengebrachte Wohlwollen meinen ergebensten Dank auszusprechen. Zu grossem Danke bin ich ferner Herrn Professor von Frey verpflichtet, welcher die Güte hatte, zur Ausführung der elektrischen Reizversuche mir die Benutzung der Apparate und Räumlichkeiten seines Instituts in liberalster Weise zu gestatten.

Lebenslauf.

Ich, Fritz Levy, preussischer Staatsangehörigkeit, bin am 18. Mai 1879 zu Landsberg a/Warthe als Sohn des Kaufmanns Hermann Levy in Landsberg a/Warthe geboren. Nach Besuch der Vorschule und des Gymnasiums meiner Vaterstadt erwarb ich mir am 16. März 1897 daselbst das Reifezeugnis und bezog April 1897 die Universität zu Würzburg. Nachdem ich hier die ärztliche Vorprüfung Ostern 1899 bestanden hatte, studierte ich im Sommersemester 1899 in München, im Wintersemester 1899/1900 in Breslau. sodann von Ostern 1900 bis Ostern 1901 zwei Semester in Berlin. Ostern 1901 kehrte ich nach Würzburg zurück, wo ich mich der ärztlichen Staatsprüfung unterzog und am 12. Februar 1902 als Arzt approbiert wurde. Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Professor Dr. K. B. Lehmann verfasst.